



⑮ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift  
⑩ DE 196 50 975 A 1

⑳ Aktenzeichen: 196 50 975.0  
㉑ Anmeldetag: 9. 12. 96  
㉒ Offenlegungstag: 10. 6. 98

㉓ Int. Cl.<sup>6</sup>:  
C 07 D 209/66  
C 07 D 235/26  
C 07 D 235/02  
C 07 D 217/24  
C 07 D 209/64  
C 07 D 275/06  
C 07 D 401/12  
C 07 D 403/12  
A 61 K 31/40  
A 61 K 31/505

DE 196 50 975 A 1

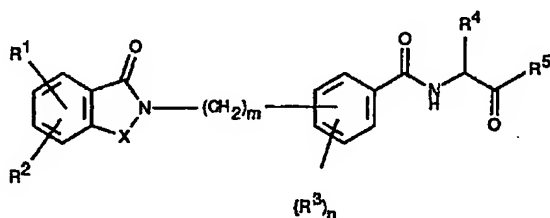
// C07D 295/16(C07D 401/12,227:06,211:18) (C07D 403/12,247:02, 233:64)

㉔ Anmelder:  
BASF AG, 67063 Ludwigshafen, DE

㉕ Erfinder:  
Lubisch, Wilfried, Dr., 68159 Mannheim, DE; Möller,  
Achim, Dr., 67269 Grünstadt, DE; Treiber,  
Hans-Jörg, Dr., 68782 Brühl, DE

⑤4 Neue heterocyclisch substituierte Benzamide und deren Anwendung

⑤① Es werden heterocyclisch substituierte Benzamide der  
Formel I



beschrieben, worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, X, m und n die in der  
Beschreibung angegebene Bedeutung haben. Die neuen  
Verbindungen eignen sich zur Bekämpfung von Krankhei-  
ten.

BEST AVAILABLE COPY

DE 196 50 975 A 1

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige heterocyclisch substituierte Benzamide und deren Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.

- 5 Calpaine stellen intracelluläre, proteolytische Enzyme aus der Gruppe der sogenannten Cystein-Proteasen dar und werden in vielen Zellen gefunden. Das Enzym Calpain wird durch erhöhte Kalziumkonzentration aktiviert, wobei man zwischen Calpain I oder  $\mu$ -Calpain, das durch  $\mu$ -molare Konzentrationen von Kalzium-Ionen aktiviert wird, und Calpain II oder  $m$ -Calpain, das durch  $m$ -molare Konzentrationen von Kalzium-Ionen aktiviert wird, unterscheidet (P.Johnson, Int.J.Biochem. 1990, 22(8), 811-22). Heute werden noch weitere Calpain-Isoenzyme postuliert (K.Suzuki et al., Biol.Chem. Hoppe-Seyler, 1995, 376(9), 523-9).

- 10 Man vermutet, daß Calpaine in verschiedenen physiologischen Prozessen eine wichtige Rolle spielen. Dazu gehören Spaltungen von regulatorischen Proteinen wie Protein-Kinase C, Cytoskelett-Proteine wie MAP 2 und Spektrin, Muskelproteine, Proteinabbau in rheumatoider Arthritis, Proteine bei der Aktivierung von Plättchen, Neuropeptid-Metabolismus, Proteine in der Mitose und weitere, die in M.J.Barrett et al., Life Sci. 1991, 48, 1659-69 und K.K.Wang et al., Trends in Pharmacol.Sci., 1994, 15, 412 9 aufgeführt sind.

- Bei verschiedenen pathophysiologischen Prozessen wurden erhöhte Calpain-Spiegel gemessen, zum Beispiel: Ischämien des Herzens (z. B. Herzinfarkt), der Niere oder des Zentralnervensystems (z. B. "Stroke"), Entzündungen, Muskeldystrophien, Katarakten der Augen, Verletzungen des Zentralnervensystems (z. B. Trauma), Alzheimer Krankheit usw. (siehe K.K. Wang, oben). Man vermutet einen Zusammenhang dieser Krankheiten mit erhöhten und anhaltenden intrazellulären Kalziumspiegeln. Dadurch werden Kalzium-abhängige Prozesse überaktiviert und unterliegen nicht mehr der physiologischen Regelung. Dementsprechend kann eine Überaktivierung von Calpainen auch pathophysiologische Prozesse auslösen.

- Daher wurde postuliert, daß Inhibitoren der Calpain-Enzyme für die Behandlung dieser Krankheiten nützlich sein können. Verschiedene Untersuchungen bestätigen dies. So haben Seung-Chyul Hong et al., Stroke 1994, 25(3), 663-9 und R.T.Bartus et al., Neurological Res. 1995, 17, 249 58 eine neuroprotektive Wirkung von Calpain-Inhibitoren in akuten neurodegenerativen Störungen oder Ischämien, wie sie nach Hirnschlag auftreten, gezeigt. Nach experimentellen Gehirntraumata verbesserten Calpain-Inhibitoren die Erholung der auftretenden Gedächtnisleistungsdefizite und neuromotorischen Störungen (K.E.Saatman et al. Proc.Natl.Acad.Sci. USA, 1996, 93, 428-3433). C.L.Edelstein et al., Proc.Natl.Acad.Sci. USA, 1995, 92, 7662-6, fanden eine protektive Wirkung von Calpain-Inhibitoren auf durch Hypoxie geschädigte Nieren. Yoshida, Ken Ischi et al., Jap.Circ.J. 1995, 59(1), 40-8, konnten günstige Effekte von Calpain-Inhibitoren nach cardialen Schädigungen aufzeigen, die durch Ischämie oder Reperfusion erzeugt wurden. Da Calpain-Inhibitoren die Freisetzung des  $\beta$ -AP4-Proteins hemmen, wurde eine potentielle Anwendung als Therapeutikum der Alzheimer Krankheit vorgeschlagen (J.Higaki et al., Neuron, 1995, 14, 651-59). Die Freisetzung von Interleukin-1 $\alpha$  wurde ebenfalls durch Calpain-Inhibitoren gehemmt (N.Watanabe et al., Cytokine 1994, 6 (6), 597-601). Weiterhin wurde gefunden, daß Calpain-Inhibitoren cytotoxische Effekte an Tumorzellen zeigen (E.Shiba et al. 20th Meeting Int.Ass.Breast Cancer Res., Sendai Jp, 1994, 25.-28. Spt., Int.J.Oncol. 5 (Suppl.), 1994, 381).

Weitere mögliche Anwendungen von Calpain-Inhibitoren sind in K.K.Wang, Trends in Pharmacol.Sci., 1994, 15, 412-8, aufgeführt.

- Calpain-Inhibitoren sind in der Literatur bereits beschrieben worden. Überwiegend sind dies jedoch entweder irreversible oder peptidische Inhibitoren. Irreversible Inhibitoren sind in der Regel alkylierende Substanzen und haben den Nachteil, daß sie im Organismus unselektiv reagieren oder instabil sind. So zeigen diese Inhibitoren oft unerwünschte Nebeneffekte, wie Toxizität, und sind dadurch in der Anwendung eingeschränkt oder nicht brauchbar. Zu den reversiblen Inhibitoren zählen zum Beispiel die Epoxide E 64 (E.B.McGowan et al., Biochem.Biophys.Res.Commun. 1989, 158, 432 5),  $\alpha$ -Halogenketone (H.Anglikar et al., J.Med.Chem. 1992, 35, 216 20) und Disulfide (R.Matsueda et al., Chem.Lett. 1990, 191-194).

Viele bekannte reversible Inhibitoren von Cystein-Proteasen wie Calpain stellen peptidische Aldehyde dar, insbesondere dipeptidische und tripeptidische Aldehyde wie zum Beispiel Z-Val-Phe-II (MDL 28170) (S.Mebdi, Trends in Biol.Sci. 1991, 16, 150-3) und die Verbindungen aus EP 520336.

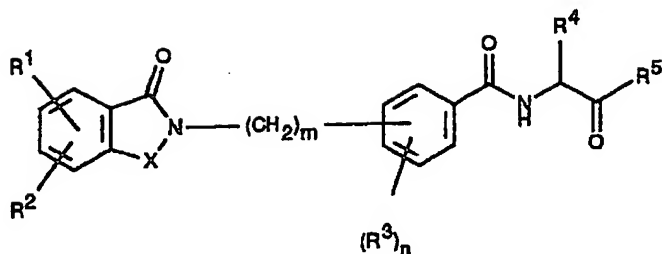
- Es sind ebenfalls peptidische Keton-Derivate als Inhibitoren von Cystein-Proteasen, insbesondere das Calpain, gefunden worden. Allerdings sind nur solche Ketone, bei denen einerseits ständige Abgangsgruppen eine irreversible Hemmung verursachen und andererseits ein Carbonsäure-Derivat die Keto-Gruppe aktiviert, als wirksame Inhibitoren gefunden werden (siehe M.R.Angelastro et al., J.Med.Chem. 1990, 33, 1-13 ; WO 92/11850; WO 92,12140; WO 94/00095 und WO 95/00535). Jedoch sind von diesen Ketoamiden und Ketoestern bisher nur peptidische Derivate als wirksam beschrieben worden (Zhao Zhao Li et al., J.Med.Chem. 1993, 36, 3472 80; S.L.Harbenson et al., J.Med.Chem. 1994, 37, 2918-29 und siehe oben M.R.Angelastro et al.).

- Ketobenzamide sind bereits in der Literatur bekannt. So wurde der Ketoester PhCO-Abu-COOCH-CH<sub>3</sub> in WO 91/09801, WO 94/00095 und 92/11850 beschrieben. Das analoge Phenyl-Derivat Ph-CONH-CH(CH<sub>2</sub>Ph)-CO-COOCH<sub>3</sub> wurde in M.R.Angelastro et al., J.Med.Chem. 1990, 33, 11-13 als jedoch nur schwacher Calpain-Inhibitor gefunden. Dieses Derivat ist auch in J.P.Burkhardt, Tetrahedron Lett., 1988, 3433 36 beschrieben. Die Bedeutung der substituierten Benzamide ist jedoch bisher nie untersucht worden.

In JP 8183759, JP 8183769, JP 8183771 und EP 520336 sind von Dipeptiden abgeleitete Aldehyde beschrieben worden, wobei gesättigte carbocyclische Ringe, zum Beispiel Cyclohexane, oder gesättigte heterocyclische Ringe, zum Beispiel Piperidine, anstelle einer Aminosäure in diese peptidischen Inhibitoren eingebaut wurden, wodurch man neuartige Aldehyde als Calpain-Inhibitoren erhielt.

- Es wurden nun substituierte nicht-peptidische heterocyclisch substituierte Benzamide-Derivate mit einer verbesserten Wirkung gefunden.

Gegenstand der Erfindung sind heterocyclisch substituierte Benzamide der Formel I



und deren tautomere und isomere Formen sowie gegebenenfalls physiologisch verträgliche Salze, worin die Variablen folgende Bedeutung haben:

R<sup>1</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, COOH, COO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -NHCO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -NHCO-, Phenyl, -CONHR<sup>8</sup>, NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -NHSO<sub>2</sub>-Phenyl, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder -SO<sub>2</sub>-Phenyl,

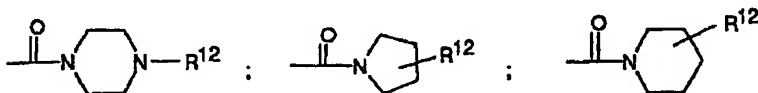
R<sup>2</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, OII, Cl, F, Br, J, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NII<sub>2</sub>, CN, COOII, COO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -NHCO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -NHCO-, Phenyl, -CONHR<sup>8</sup>, NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -NHSO<sub>2</sub>-Phenyl, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder -SO<sub>2</sub>-Phenyl oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen eine Kette -CH=CH-CH=CH-, die noch ein oder zwei Substituenten R<sup>6</sup> tragen kann,

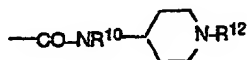
R<sup>3</sup> Wasserstoff, Chlor, Brom, Fluor, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Phenyl, NHCO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, NO<sub>2</sub>, oder NH<sub>2</sub>,

R<sup>4</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, das noch einen Phenyl-, Pyridyl- oder Naphthyl-Ring tragen kann, der seinerseits mit ein oder zwei Resten R<sup>7</sup> substituiert ist, wobei R<sup>7</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, COOH, COO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -CONHR<sup>8</sup>, -NHCO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -NHCO-Phenyl, -NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -NHSO<sub>2</sub>-Phenyl, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder -SO<sub>2</sub>-Phenyl,

R<sup>5</sup> Wasserstoff, CO-OR<sup>8</sup>, -CO-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,



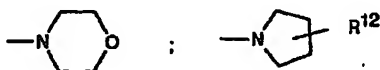
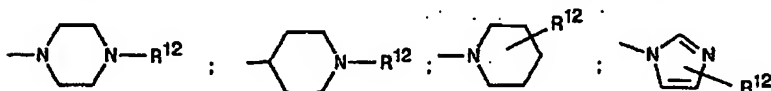
oder



R<sup>6</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, OII, Cl, F, Br, J, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NII<sub>2</sub>, CN, COOII, COO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,

R<sup>8</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,

R<sup>9</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, das noch durch einen Phenylring, der noch einen Rest R<sup>11</sup> tragen kann, und mit



substituiert sein kann,

R<sup>10</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,

R<sup>11</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, COOH, COO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,

R<sup>12</sup> Wasserstoff oder eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-Alkylkette, die mit einem Phenylring substituiert sein kann, der selbst noch ein oder zwei Resten R<sup>11</sup> tragen kann,

X -NH-CO-, -N=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -SO<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-, -CO- und -CH<sub>2</sub>-CO-

n die Zahl 0, 1 oder 2 und

m die Zahl 0, 1, und 2.

Bevorzugt sind heterocyclisch substituierte Benzamide der Formel I gemäß Anspruch 1, worin R<sup>5</sup> Wasserstoff bedeutet und R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X, m und n die oben angegebene Bedeutung haben.

Weiter bevorzugt sind heterocyclisch substituierte Benzamide der Formel I gemäß Anspruch 1, worin R<sup>5</sup> -CO-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> bedeutet und R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X, m und n die oben angegebene Bedeutung haben.

Schließlich sind auch bevorzugt heterocyclisch substituierte Benzamide der Formel I gemäß Anspruch 1, worin R<sup>5</sup> -CO-OR<sup>8</sup> bedeutet und R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X, m und n die oben angegebene Bedeutung haben.

Die Verbindungen der Formel I können als Racemate oder als enantiomerenreine Verbindungen oder als Diastereo-

mere eingesetzt werden. Werden enantiomereine Verbindungen gewünscht, kann man diese beispielweise dadurch erhalten, daß man mit einer geeigneten optisch aktiven Base oder Säure eine klassische Racematspaltung mit den Verbindungen der Formel I oder ihren Zwischenprodukten durchführt. Andererseits können die enantiomeren Verbindungen ebenfalls durch Einsatz von kommerziell erhältlichen Verbindungen, zum Beispiel optisch aktiven Aminosäuren wie

5 Phenylalanin, Tryptophan und Tyrosin, hergestellt werden.

Gegenstand der Erfindung sind auch die zu den Verbindungen der Formel I mesomeren und tautomere Verbindungen, beispielsweise solche, bei denen die Ketogruppe der Formel I als Enol-Tautomer vorliegt.

Ein Teil der neuen Verbindungen I kann eine basische oder saure Gruppe enthalten. In diesen Fällen können die Verbindungen I in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze vorliegen, die sich durch Umsatz der Verbindungen I mit einer geeigneten Säure oder Base erhalten lassen.

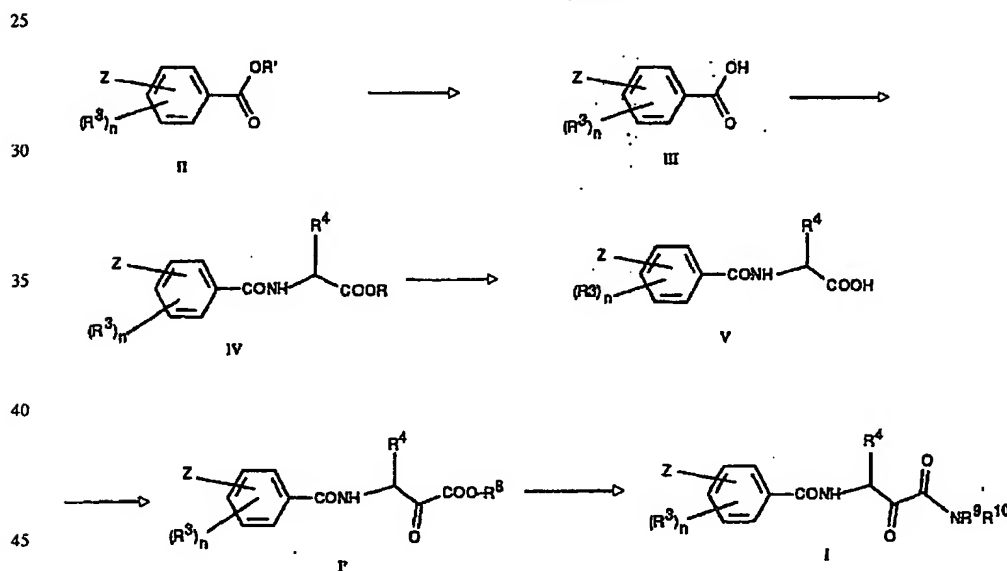
10 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Ketobenzamide I kann auf verschiedenen Wegen erfolgen, die in den Syntheschemata 1, 2 und 3 skizziert wurden.

Die Karbonsäureester II werden mit Säuren oder Basen wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in wäßrigen Medium oder in Gemischen aus Wasser und organischen Lösungsmitteln wie Alkoholen oder Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur oder erhöhten Temperaturen, wie 25–100°C, in die Säuren III überführt. Die Säuren III werden

15 mit einem  $\alpha$ -Aminosäure-Derivat verknüpft, wobei man übliche Bedingungen benutzt, die zum Beispiel im Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., B5 Kap. V, und C.R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Ch.9 aufgelistet sind.

20 Die Carbonsäuren III werden in "aktivierte" Säure-Derivate  $R^1\text{-COOI}$  überführt, wobei I eine Abgangsgruppe wie Cl, Imidazol und N-Hydroxybenzotriazol darstellt, und anschließend durch Umsatz mit einem Aminosäure-Derivat  $\text{H}_2\text{N-CH(R}^4\text{)-COOR}$  in das Derivat IV überführt. Diese Reaktion erfolgt in wasserfreien, inerten Lösungsmitteln wie Methylencchlorid, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid bei Temperaturen von -20 bis +25°C.

Schema 1



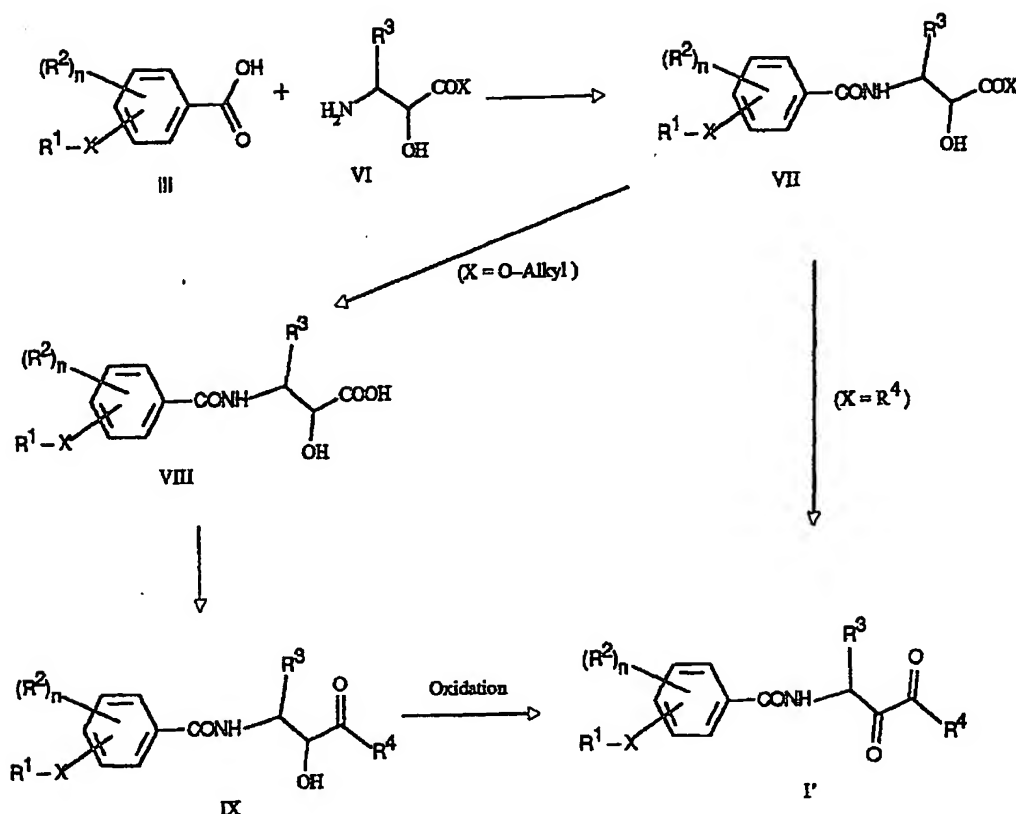
Die Derivate IV, die in der Regel Ester darstellen, werden analog der oben beschriebenen Hydrolyse in die Ketocarbonsäuren V überführt. In einer der Dakin-West Reaktion analogen Umsetzung werden die Ketoester I hergestellt, wobei nach einer Methode von Zhao Zhao Li et al. J. Med. Chem., 1993, 36, 3472–80 gearbeitet wird. Dabei wird eine Karbonsäure wie V bei erhöhter Temperatur (50–100°C) in Lösungsmitteln, wie zum Beispiel Tetrahydrofuran, mit Oxalsäuremonoesterchlorid umgesetzt und anschließend das so erhaltene Produkt mit Basen wie Natriumethanolat in Ethanol bei Temperaturen von 25–80°C zum erfindungsgemäßen Ketoester I umgesetzt. Die Ketoester I können, wie oben beschrieben, zu den erfindungsgemäßen Ketocarbonsäuren hydrolysiert werden.

55 Die Umsetzung zu den Ketobenzamiden I erfolgt ebenfalls analog der Methode von Zhao Zhao Li et al. (s. oben). Die Ketogruppe in I wird durch Zugabe von 1,2-Ethandithiol unter Lewisäure-Katalyse, zum Beispiel mit Bortrifluoridetherat, in inerten Lösungsmitteln, wie Methylencchlorid, bei Raumtemperatur geschützt, wobei ein Dithian anfällt. Diese Derivate werden mit Aminen  $R^3\text{-H}$  in polaren Lösungsmitteln, wie Alkoholen, bei Temperaturen von 0–80°C umgesetzt, wobei die Ketoamide I ( $R^4 = \text{NR}^7\text{R}^8$ ) anfallen.

60

65

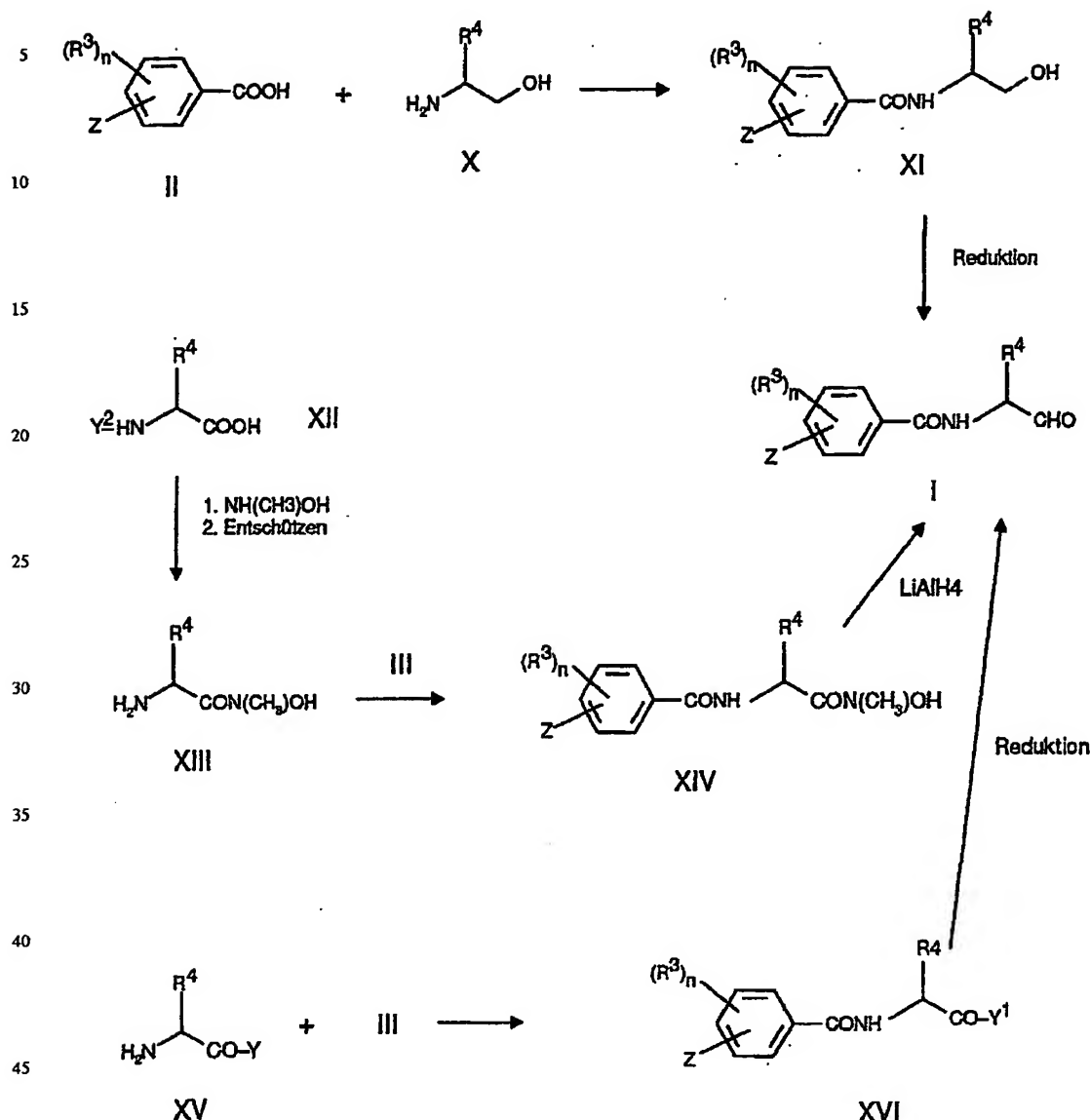
Schema 2



Eine alternative Methode ist in Schema 2 dargestellt. Die Ketokarbonsäuren III werden mit Aminohydroxykarbonsäure-Derivaten IV (Herstellung von IV siehe S.L.Harbenson et al., J.Med.Chem. 1994, 37, 2918-29) unter üblichen Peptid-Kupplungs-Methoden (siehe oben, Houben-Weyl) umgesetzt, wobei die Amide VII anfallen. Diese Alkohol-Derivate VII können zu den erfindungsgemäßen Ketokarbonsäure-Derivaten I oxidiert werden. Dafür kann man verschiedene übliche Oxidationsreaktionen (siehe C. R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 604 f.) wie zum Beispiel Swern- und Swern-analoge Oxidationen verwenden. Bevorzugt wird mit Dimethylsulfoxid/Pyridin-Schwefeltrioxid-Komplex in Lösungsmitteln wie Methylenchlorid oder Tetrahydrofuran, gegebenenfalls unter Zusatz von Dimethylsulfoxid, bei Raumtemperatur oder Temperaturen von -50 bis 25°C, (T.T.Tidwell, Synthesis 1990, 857-70) oder Natriumhypochlorid/TEMPO (S.L.Harbenson et al., siehe oben), gearbeitet.

Die  $\alpha$ -Hydroxyester VII (X = O-Alkyl) können zu Karbonsäuren VIII hydrolysiert werden, wobei analog zu den obigen Methoden gearbeitet wird, bevorzugt aber mit Lithiumhydroxid in Wasser/tetrahydrofuran-Gemischen bei Raumtemperatur. Die Herstellung von anderen Estern oder Amidon X erfolgt durch Umsetzung mit Alkoholen oder Aminen unter den bereits beschriebenen Kupplungsbedingungen. Das Alkohol-Derivat IX kann ebenfalls zum erfindungsgemäßen Ketokarbonsäure-Derivaten I oxidiert werden.

Die erfindungsgemäßen Aldehyde der Formel I (R<sup>5</sup> = Wasserstoff) können analog Syntheschema 3 hergestellt werden. Benzoesäure-Derivate III werden mit geeigneten Aminoalkoholen X zu den entsprechenden Benzamiden XI verknüpft. Dabei benutzt man übliche Peptid-Kupplungs-Methoden, die entweder in C.R.Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 972f. oder im Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., E5, Kap.V aufgeführt sind. Bevorzugt arbeitet man mit "aktivierten" Säurederivaten von III, wobei die Säuregruppe COOH in eine Gruppe COL überführt wird. L stellt eine Abgangsgruppe wie zum Beispiel Cl, Imidazol und N-Hydroxybenzotriazol dar. Diese aktivierte Säure wird anschließend mit Aminen zu den Amidon XI umgesetzt. Die Reaktion erfolgt in wasserfreien, inerten Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid bei Temperaturen von -20 bis +25°C.



Die Alkohol-Derivate XI können zu den erfindungsgemäßen Aldehyd-Derivaten I oxidiert werden. Dafür kann man verschiedene übliche Oxidationsreaktionen (siehe C.R.Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 604 f.) wie zum Beispiel Swern- und Swern-analoge Oxidationen (T.T.Tidwell, Synthesis 1990, 857-70), Natriumhypochlorid/TEMPO (S.L.Harbenson et al., siehe oben) oder Dess-Martin (J.Org.Chem. 1983, 48, 4155) benutzen. Bevorzugt arbeitet man hierbei in inerten aprotischen Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, Tetrahydrofuran oder Methylencchlorid mit Oxidationsmitteln wie DMSO/Pyridin  $\times \text{SO}_3$  oder DMSO/Oxalychlorid bei Temperaturen von 50 bis +25°C.

Alternativ kann man die Benzoesäure III mit Aminohydroxamsäure-Derivaten XIII zu Benzamiden XIV umsetzen. Dabei bedient man sich der gleichen Reaktionsführung wie bei der Darstellung von XI. Die Hydroxam-Derivate XIII sind auch aus den geschützten Aminosäuren XII durch Umsatz mit Hydroxylamin erhältlich. Dabei benutzt auch hier die bereits beschriebenen Amidherstellungsverfahren. Die Abspaltung der Schutzgruppe  $\text{Y}^2$ , zum Beispiel Boc, erfolgt in üblicher Weise, zum Beispiel mit Trifluoressigsäure in Methylencchlorid. Die so erhaltenen Benzamid-hydroxamsäuren XIV können durch Reduktion in die erfindungsgemäßen Aldehyde I umgewandelt werden. Dazu benutzt man zum Beispiel Lithiumaluminiumhydrid als Reduktionsmittel bei Temperaturen von -60 bis 0°C in inerten Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran oder Ether.

Analog zum letzten Verfahren kann man auch Benzamid-Karbonsäuren oder Säure-Derivate, wie Ester oder Amide XV, herstellen, die ebenfalls durch Reduktion in die erfindungsgemäßen Aldehyde I überführt werden können. Diese Verfahren sind in R.C.Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 619-26 aufgelistet.

Die Synthese der Karbonsäureester II bzw. der Karbonsäuren III sind teilweise bereits beschrieben worden oder entsprechend üblichen chemischen Methoden herstellbar.

So können die Vorstufen II der Pyrimidione I ( $X = -NII-CO-$ ) aus den entsprechenden Isatosäureanhydriden (siehe C.K. Reddy et al., Ind.J.Chem., 1987, 26B, 882) oder direkt aus den 2-Aminobenzoesäure-Derivaten beim Umsatz mit Phenylisocyanaten (siehe: C.M. Gupta et al., Ind.J.Chem. 1968, 6B, 621; Czech. 128, 433(CA 70, 115176)) hergestellt werden.

Durch Kondensation von ortho-Aminobenzamiden mit Formaldehyd-Äquivalenten sind die analogen Pyrimidone (vgl. 1 bzw. II,  $X = -NH=CH-$ ) zugänglich (siehe B.Denis et al., J.Med.Chem. 1985, 24, 531; H.Suesse et al., J.Prakt.Chem. 1984, 326, 1027).

Imide ( $X = -CO-$ , bzw.  $-CH_2-CO-$ ) können aus den entsprechenden Anhydriden der Dicarbonsäuren synthetisiert werden (siehe: J.M.Chapman et al., J.Med.Chem. 1983, 26, 237; K.Pinney et al., J.Org.Chem., 1991, 56, 3125; Y.Imai et al., Nippon Kagaku Kaishi 1975, 2954 (CA 84, 105522)). Die Phthalazinone ( $X = -CH=N-$ ) können aus Phenylhydrazinen und ortho-substituierten Benzoessäure-Derivaten hergestellt werden (siehe: J.E.Francis et al., Can.J.Chem. 1982, 60, 1214). Lactame ( $X = -CH_2-$ ;  $-CH_2-CH_2-$ ) sind zum Beispiel aus den Imiden durch Reduktion zugänglich (siehe: J.Brewster et al., J.Org.Chem. 1963, 28, 501; GB 2204579; R.Sato et al., Bull.Chem.Soc.Jpn., 1988, 61, 2238).

Die erfindungsgemäßen Ketobenzamide I stellen Inhibitoren von Cystein-Proteasen dar, insbesondere von Cystein-Proteasen wie der Calpaine I und II und der Cathepsine B bzw. L.

Die inhibitorische Wirkung der Ketobenzamide I wurde mit in der Literatur üblichen Enzymtests ermittelt, wobei als Wirkmaßstab eine Konzentration des Inhibitors ermittelt wurde, bei der 50% der Enzymaktivität gehemmt wird ( $= IC_{50}$ ). Zum Teil wurde auch ein  $K_i$ -Wert ermittelt. Die Ketobenzamide I wurden in dieser Weise auf ihre Hemmwirkung von Calpain I, Calpain II und Cathepsin B gemessen.

#### Cathepsin B-Test

Die Cathepsin B-Hemmung wurde analog einer Methode von S.Hasnain et al., J.Biol.Chem. 1993, 268, 235–40 bestimmt.

Zu 88 µL Cathepsin B (Cathepsin B aus menschlicher Leber (Calbiochem), verdünnt auf 5 Units in 500 µM Puffer) werden 2 µL einer Inhibitor-Lösung, hergestellt aus Inhibitor und DMSO (Endkonzentrationen: 100 µM bis 0,01 µM) gegeben. Dieser Ansatz wird 60 min bei Raumtemperatur (25°C) vorinkubiert und anschließend die Reaktion durch Zugabe von 10 µL 10 mM Z-Arg-Arg-pNA (in Puffer mit 10% DMSO) gestartet. Die Reaktion wird 30 min bei 405 nm im Mikrotiterplattenreader verfolgt. Aus den maximalen Steigungen werden anschließend die  $IC_{50}$ 's bestimmt.

#### Calpain I und II Test

##### Bestimmung von Inhibitionskonstanten ( $K_i$ )

Die kinetischen Tests zur Bestimmung der Inhibitionskonstanten von Calpain-Inhibitoren wurden entsprechend der Publikation von Zhao Zhao Li et al., J. Med. Chem., 1993, 36, 3472–3480 mit einigen Veränderungen durchgeführt. Calpain I wurde aus humanen Erythrozyten isoliert und in einer Reinheit von > 95% erhalten. Das Enzym wurde in Puffer (25 mM Tris, pH 8.0, 1 mM DTT, 60 µM Kalzium) aufgenommen und bis zu einer finalen Konzentration von 18 nM verdünnt. Als Substrat wurde Suc-Leu-Tyr-AMC (Bachem) in einer finalen Konzentration von 250 nM verwendet. Die Fluoreszenz des Spaltproduktes 7-Amino-4-methylcoumarin ( $\lambda_{ex} = 380$  nm,  $\lambda_{em} = 460$  nm) wurde in einem SPEX FLUOROLOG II gemessen. Die Versuchsreihen wurden in Micro-Küvetten (Ratiolab) bei 12°C und einem Volumen von 1 ml durchgeführt, wobei die zuerst das Enzym mit Substrat 15 min inkubiert wurde, um die Geschwindigkeit ( $V_0$ ) vor der Zugabe des Inhibitors bestimmen zu können. Anschließend wurden 10 µl des Inhibitors, Konzentration an Verbindung I 200 nM, hinzugegeben und es wurde für weitere 30 min gemessen um die Reaktionsgeschwindigkeit im Gleichgewicht ( $V_i$ )

$$K_i = \frac{I}{\frac{V_0}{V_i} - 1}$$

bestimmen zu können. Der  $K_i$  wird nach z. B. Bieth, Meth. Enzymology 1995, 248, 59–84 bestimmt.

Calpain ist eine intrazelluläre Cysteinprotease. Calpain-Inhibitoren müssen die Zellmembran passieren, um den Abbau von intrazellulären Proteinen durch Calpain zu verhindern. Einige bekannte Calpain-Inhibitoren, wie zum Beispiel E 64 und Leupeptin, überwinden die Zellmembranen nur schlecht und zeigen dementsprechend, obwohl sie gute Calpain-Inhibitoren darstellen, nur schlechte Wirkung an Zellen. Ziel ist es, Verbindungen mit besserer Membrangängigkeit zu finden. Als Nachweis der Membrangängigkeit von Calpain-Inhibitoren benutzen wir humane Plättchen.

Plättchen-Test zur Bestimmung der zellulären Aktivität von Calpain-Inhibitoren.

Der Calpain-vermittelte Abbau von Proteinen in Plättchen wurde, wie von Zhao Zhao Li et al., J. Med. Chem., 1993, 36, 3472–3480 beschrieben, durchgeführt. Humane Plättchen wurden aus frischem Natrium-Citrat-Blut von Spendern isoliert und in Puffer (5 mM Hepes, 140 mM NaCl und 1 mg/ml BSA, pH 7,3) auf  $10^7$  Zellen/ml eingestellt.

Plättchen (0,1 ml) werden 5 min mit jeweils 1 µl Lösungen unterschiedlicher Konzentrationen an Inhibitoren (gelöst in DMSO) vorinkubiert. Danach erfolgte die Zugabe von Kalziumionophor A 23187 (1 µM im Test) und Kalzium (5 mM im Test) und eine weitere Inkubation von 5 min bei 37°C. Nach einem Zentrifugationsschritt wurden die Plättchen in SDS-Page Probenpuffer aufgenommen, 5 min bei 95°C gekocht und die Proteine in einem 8%igen Gel aufgetrennt. Der Abbau der beiden Proteine Actin bindendes Protein (ABP) und Talin wurde durch quantitative Densitometrie verfolgt, da nach der Zugabe von Kalzium und Ionophor diese Proteine verschwanden und eine neue Bande im Bereich von 200 Kd Molekulargewicht entstand. Daraus wird die halb maximale Enzymaktivität bestimmt.

## Glutamat induzierter Zelltod an corticalen Neuronen

Der Test wurde, wie bei Choi D. W., Maulucci-Gedde M. A. and Kriegstein A. R., "Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture". J Neurosci. 1989, 7, 357-368, durchgeführt.

- 5 Aus 15 Tage alten Mäuseembryos werden die Cortexhälften präpariert und die Einzelzellen enzymatisch (Trypsin) gewonnen. Diese Zellen (Glia und corticale Neuronen) werden in 24 Well-Platten ausgesät. Nach drei Tagen (Laminin beschichteten Platten) oder sieben Tagen (ornithin beschichteten Platten) wird mit FDU (5-Fluor-2-desoxyuridine) die Mitosebehandlung durchgeführt. 15 Tage nach der Zellpräparation wird durch Zugabe von Glutamat (15 min) der Zelltod ausgelöst. Nach der Glutamatentfernung werden die Calpaininhibitoren zugegeben. 24 h später wird durch die Bestimmung der Lactatdehydrogenase (LDH) im Zellkulturüberstand die Zellschädigung ermittelt.

- 10 Man postuliert, daß Calpain auch eine Rolle im apoptotischen Zelltod spielt (M.K.T.Squier et al. J.Cell.Physiol. 1994, 159, 229-237; T.Patel et al. FASEB Journal 1996, 590, 587-597). Deshalb wurde in einem weiteren Modell in einer humanen Zelllinie der Zelltod mit Kalzium in Gegenwart eines Kalziumionophors ausgelöst. Calpain-Inhibitoren müssen in die Zelle gelangen und dort Calpain hemmen, um den ausgelösten Zelltod zu verhindern.

15

## Kalzium-vermittelter Zelltod in NT2 Zellen

- In der humanen Zelllinie NT2 läßt sich durch Kalzium in Gegenwart des Ionophors A 23187 der Zelltod auslösen. 10<sup>5</sup> Zellen/well werden in Mikrotiterplatten 20 h vor dem Versuch ausplattiert. Nach diesem Zeitraum werden die Zellen mit verschiedenen Konzentrationen an Inhibitoren in Gegenwart von 2,5 µM Ionophor und 5 mM Kalzium inkubiert. Dem Reaktionsansatz werden nach 5 h 0,05 ml XTT (Cell Proliferation Kit II, Boehringer Mannheim) hinzugegeben. Die optische Dichte wird ungefähr 17 h später, entsprechend den Angaben des Herstellers, in dem EASY READER EAR 400 der Firma SLT bestimmt. Die optische Dichte, bei der die Hälfte der Zellen abgestorben sind, errechnet sich aus den beiden Meßwerten ohne Inhibitoren, die in Abwesenheit und Gegenwart von Ionophor inkubiert wurden.

- 25 Die Benzamide der Formel I stellen Inhibitoren von Cystein-Derivaten wie Calpain I bzw. II und Cathepsin B bzw. L dar und können somit zur Bekämpfung von Krankheiten, die mit einer erhöhten Enzymaktivität der Calpain-Enzyme oder Cathepsin-Enzyme verbunden sind, dienen. Sie eignen sich daher zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten, die nach Ischämie, Trauma, Subarachnoidal-Blutungen und Stroke auftreten und zu denen insbesondere Hirnschlag und Schädeltrauma zählen, und von neurodegenerativen Krankheiten wie multipler Infarkt-Dementia, Alzheimer Krankheit und Huntington Krankheit und weiterhin zur Behandlung von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien, Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, Skelettmuskelschädigungen, Muskeldystrophien, Schädigungen, die durch Proliferation der glatten Muskelzellen entstehen, coronaren Vasospasmen, cerebralen Vasospasmen, Katarakten der Augen, Restenosis der Blutbahnen nach Angioplastie dienen. Zudem können die Benzamide der Formel I bei der Chemotherapie von Tumoren und deren Metastasen nützlich sein und zur Behandlung von Krankheiten, bei denen ein erhöhter Interleukin-1-Spiegel auftritt, wie bei Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen, dienen.

- 35 Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen enthalten neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen I.

- Für die lokale äußere Anwendung, zum Beispiel in Puder, Salben oder Sprays, können die Wirkstoffe in den üblichen Konzentrationen enthalten sein. In der Regel sind die Wirkstoffe in einer Menge von 0,001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 40 0,01 bis 0,1 Gew.-% enthalten.

- Bei der inneren Anwendung werden die Präparationen in Einzeldosen verabreicht. In einer Einzeldosis werden pro kg Körpergewicht 0,1 bis 100 mg gegeben. Die Zubereitungen können täglich in einer oder mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkrankungen verabreicht werden.

- Entsprechend der gewünschten Applikationsart enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen neben dem Wirkstoff die üblichen Trägerstoffe und Verdünnungsmittel. Für die lokale äußere Anwendung können pharmazeutisch-technische Hilfsstoffe, wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl, oxethyliertes hydriertes Ricinusöl, Polyacrylsäure, Polyethylenglykol, Polyethylenglykolester, oxethylierte Fettalkohole, Paraffinöl, Vaseline und Wollfett, verwendet werden. Für die innere Anwendung eignen sich zum Beispiel Milchsüßholz, Propylenglykol, Ethanol, Stärke, Talk und Polyvinylpyrrolidon.

- 50 Ferner können Antioxidationsmittel wie Tocopherol und butyliertes Hydroxyanisol sowie butyliertes Hydroxytoluol, geschmacksverbessernde Zusatzstoffe, Stabilisierungs- und Gleitmittel enthalten sein.

- Die neben dem Wirkstoff in der Zubereitung enthaltenen Stoffe sowie die bei der Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen verwendeten Stoffe sind toxikologisch unbedenklich und mit dem jeweiligen Wirkstoff verträglich. Die Herstellung der Arzneimittelzubereitungen erfolgt in üblicher Weise, zum Beispiel durch Vermischung des Wirkstoffes mit anderen üblichen Trägerstoffen und Verdünnungsmitteln.

- 55 Die Arzneimittelzubereitungen können in verschiedenen Applikationsweisen verabreicht werden, zum Beispiel peroral, parenteral wie intravenös durch Infusion, subkutan, intraperitoneal und topisch. So sind Zubereitungsformen wie Tabletten, Emulsionen, Infusions- und Injektionslösungen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays möglich.

60

65

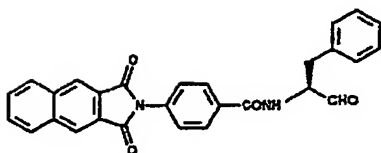


## Beispiele

## Beispiel 1

## 2-(4-(N-(S)-3-Phenyl-propan-1-yl-2-yl)carbamoylphenyl)-benzo[g]phthalimid

5



10

## a) 2-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-benzo[g]phthalimid

15

10 g (50 mMol) Naphthalin-2,3-dicarbonsäureanhydrid und 8.3 g (50 mMol) 3-Amino-benzoesäureethylester wurden in 50 ml n-Butanol 16 h auf 90°C erwärmt. Man ließ abkühlen und saugte anschließend den ausgefallenen Niederschlag ab. Ausbeute: 8.4 g (48%).

20

## b) 2-(4-Carboxyphenyl)-benzo[g]phthalimid

7.6 g (22 mMol) der Zwischenverbindung 1a wurden in 100 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 50 ml 2M Natronlauge 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das organische Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der wäßrige Rückstand mit 1M Salzsäure angesäuert. Der dabei ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt. Ausbeute: 7.2 g (100%).

25

## c) 2-(4-(N-(S)-3-Phenyl-propan-1-yl-2-yl)carbamoylphenyl)-benzo[g]phthalimid

30

Zu 2.4 g (7.5 mMol) der Zwischenverbindung 1b und 1.1 g (7.5 mMol) (S)-3-Phenylalaninol in 50 ml wasserfreiem Methylchlorid wurden nacheinander 1.9 g (18.8 mMol) Triethylamin, 25 ml Dimethylsulfoxid und 0.34 g (2.5 mMol) 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) zugegeben. Anschließend wurden bei 0°C 1.4 g (7.5 mMol) 3-(3-Dimethylaminopropyl)-1-ethyl-carbo-diimidhydrochlorid (EDC) zugefügt. Alles wurde 1 h bei 0°C und danach 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das organische Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit 500 ml Wasser verdünnt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und chromatographisch (Fließmittel: Methylchlorid/Methanol/Triethylamin = 3/1/1) gereinigt, wobei 1.0 g (30%) des Produktes anfielen.

35

## d) 2-(4-(N-(S)-3-Phenyl-propan-1-yl-2-yl)carbamoylphenyl)-benzo[g]phthalimid

40

Zu 0.8 g (1.8 mMol) der Zwischenverbindung 1c und 0.73 g (7.2 mMol) Triethylamin in 20 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid wurden bei Raumtemperatur 1.15 g (7.2 mMol) Pyridin-Schwefeltrioxid-Komplex, gelöst in 20 ml Dimethylsulfoxid, zugegeben. Alles wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 500 ml Wasser gegossen und der angefallene Niederschlag abgesaugt. Ausbeute: 0.7 g (89%).

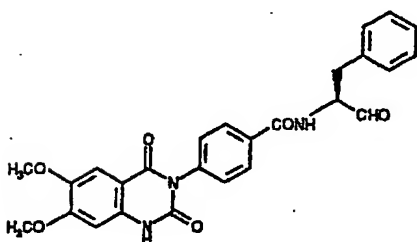
<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 3.0(1H), 3.3(1H), 4.5(1H), 7.1–8.4(13H), 8.6(2H), 9.0(1H) und 9.6(1H) ppm

45

## Beispiel 2

## 6,7-Dimethoxy-3-(4-(N-(S)-3-phenyl-propan-1-yl-2-yl)carbamoylphenyl)-benzopyrimidin

50



55

60

## a) 6,7-Dimethoxy-3-(4-ethoxycarbonylphenyl)benzopyrimidin

Zu 17 g (80.5 mMol) 2-Amino-4,5-dimethoxy-benzoesäuremethylester und einer Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin in 250 ml wasserfreiem Dimethylformamid gab man bei Raumtemperatur 15.4 g (80.5 mMol) 4-Ethoxycarbonylphenylisocyanat portionsweise zu. Anschließend wurde alles 1 h bei 100°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand auf 180°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch kristallisierte nach einiger Zeit durch. Danach

65

wurde der Festkörper mit Aceton behandelt und abgesaugt. Der Festkörper wurde noch aus Dimethylformamid umkristallisiert, wobei 21.5 g (73%) des Produktes anfielen.

b) 3-(4-Carboxyphenyl)-6,7-dimethoxy-benzopyrimidion

21.5 g (58 mMol) der Zwischenverbindung 2a wurden in 100 ml Tetrahydrofuran suspendiert und mit 5.6 g (0.32 Mol) Lithiumhydroxid, gelöst in 300 ml Wasser, versetzt. Alles wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung mit 15 ml Essig angesäuert und das organische Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der dabei anfallende Niederschlag wurde abgesaugt, wobei man 20.3 g (100%) des Produktes erhielt.

c) 6,7-Dimethoxy-3-(4-(N-(S)-3-phenyl-propan-1-ol-2-yl)carbamoyl-phenyl)benzopyrimidion

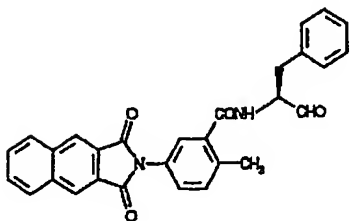
2 g (5.8 mMol) der Zwischenverbindung 2b wurden analog Beispiel 1c in einem Lösungsmittelgemisch aus Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid umgesetzt. Ausbeute: 2.3 g (83%).

d) 6,7-Dimethoxy-3-(4-(N-(S)-3-phenyl-propan-1-al-2-yl)carbamoyl-phenyl)benzopyrimidion

2.1 g (4.4 mMol) der Zwischenverbindung wurden analog Beispiel 1d oxidiert. Ausbeute: 0.65 g (35%).  
MS:  $M/e = 473 (M^+)$ .

Beispiel 3

2-(4-Methyl-3(N-(S)-3-phenyl-propan-1-al-2-yl)carbamoyl-phenyl)-benzo[g]phthalimid



a) 2-Methyl-5-nitro-N-(S)-3-phenyl-propan-2-yl-3-ol)-benzamid

Zu 5 g (27.6 mMol) 2-Methyl-5-nitrobenzoesäure und 4.2 ml (30.4 mMol) Triethylamin in 70 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden bei 0°C 2.6 ml (27.6 mMol) Chlorameisensäureethylester, gelöst in 30 ml Tetrahydrofuran, zugegeben. Alles wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach gab man 4.2 g (27.6 mMol) (S)-3-Phenylalaninol zu und rührte alles 16 h bei Raumtemperatur. Anschließend wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde noch mit wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser, verdünnter Salzsäure und erneut mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde noch mit Ether behandelt und abgesaugt. Man erhielt 7.5 g (87%) des Zwischenverbindung.

b) 5-Amino-2-methyl-N-((S)-3-phenyl-propan-2-yl-3-ol)-benzamid

6.3 g (20 mMol) der Zwischenverbindung 3a wurden in 200 ml Ethanol/Tetrahydrofuran (3/1) gelöst und nach Zugabe von 0.5 g Palladium/Kohle (10%ig) hydriert. Danach wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde noch mit Ether behandelt und abgesaugt. Ausbeute: 4.9 g (86%).

c) 2-(4-Methyl-3(N-(S)-3-phenyl-propan-1-ol-2-yl)carbamoyl-phenyl)-benzo[g]phthalimid

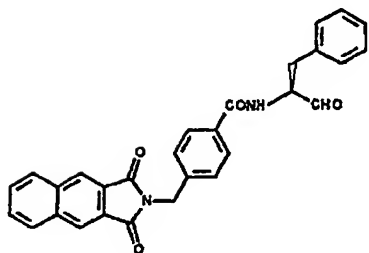
0.76 g (4 mMol) der Zwischenverbindung 3b wurden analog Beispiel 1a mit Naphthalin-2,3-dicarbonsäureanhydrid umgesetzt, wobei 0.59 g (48%) des Produktes anfielen.

d) 2-(4-Methyl-3(N-(S)-3-phenyl-propan-1-al-2-yl)carbamoyl-phenyl)-benzo[g]phthalimid

0.42 g (0.9 mMol) der Zwischenverbindung 3c wurden analog Beispiel 1d oxidiert. Ausbeute: 0.34 g (81%).  
1H-NMR ( $D_6$ -DMSO):  $\delta = 2.2(3H)$ ,  $2.8(1H)$ ,  $3.4(1H)$ ,  $4.7(1H)$ ,  $7.1-7.6(8H)$ ,  $7.8(2H)$ ,  $8.3(2H)$ ,  $8.6(2H)$ ,  $8.8(1H)$  und  $9.7(1H)$  ppm.

## Beispiel 4

## 2-(4-(N-(S)-3-Phenyl-propan-1-al-2-yl)carbamoylphenyl)methylbenzo[g]phthalimid



## a) 2-(4-Ethoxycarbonylphenyl)methyl-benzo[g]phthalimid

1.7 g (10 mMol) 4-Aminomethylbenzoesäureethylesterhydrochlorid und 2.0 g (20 mMol) Triethylamin in 25 ml PEG400 wurden 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Danach gab man 2 g (10 mMol) 2,3-Naphthalindicarbonsäureanhydrid zu und erwärmte alles 2 h auf 100°C. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser gegeben und der Niederschlag abgesaugt. Man erhielt 2.3 g (68%) der Zwischenverbindung.

## b) 2-(4-Carboxyphenyl)methyl-benzo[g]phthalimid

2 g (5.8 Mol) der Zwischenverbindung 4a wurden analog Beispiel 1b verseift. Ausbeute: 1.9 g (98%).

## c) 2-(4-(N-(S)-3-Phenyl-propan-1-ol-2-yl)carbamoylphenyl)methylbenzo[g]phthalimid

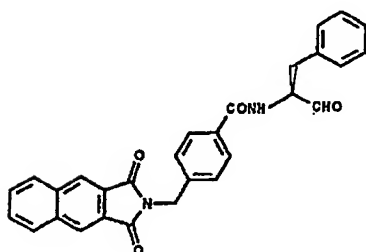
1.3 g (4 mMol) der Zwischenverbindung 4b wurden analog Beispiel 1c umgesetzt. Ausbeute: 0.65 g (35%).

## d) 2-(4-(N-(S)-3-Phenyl-propan-1-al-2-yl)carbamoylphenyl)methylbenzo[g]phthalimid

0.33 g (0.7 mMol) der Zwischenverbindung 4c wurden analog Beispiel 1d oxidiert. Ausbeute: 0.3 g (97%).  
MS (ESI): m/e = 462 (M<sup>+</sup>).

## Beispiel 5

## 3-(4-(N-(S)-3-Phenyl-propan-1-al-2-yl)carbamoylphenyl)-naphtho[c]pyrimidion



## a) 3-(4-Ethoxycarbonylphenyl)naphtho[c]pyrimidion

1.4 g (7 mMol) 3-Aminonaphthoesäureethylester, 1.34 g (7 mMol) 4-Ethoxyphenylisocyanat und eine Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin wurden in 30 ml Tetrahydrofuran 4 h unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde alles im Vakuum eingeeengt, der Rückstand mit Ethanol ausgekocht und abgesaugt. Ausbeute: 1.7 g (67%).

## b) 3-(4-Carboxyphenyl)naphtho[c]pyrimidion

1.6 g (4.4 mMol) der Zwischenverbindung 5a wurden in 30 ml Tetrahydrofuran gegeben, mit 0.8 g (28.9 mMol) Lithiumhydroxid, gelöst in 30 ml Wasser, 12 ml 2 M Natronlauge und 30 ml Ethanol versetzt und bei Raumtemperatur 1 h gerührt. Das organische Lösungsmittel wurde im Vakuum eingeeengt, die zurückbleibende wäßrige Phase verdünnt und mit verdünnter Salzsäure auf pH ca. 2-3 sauer gestellt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, wobei 1.4 g (96%) des Produktes anfielen.

## c) 3-(4-(N-(S)-3-Phenyl-propan-1-ol-2-yl)carbamoylphenyl)naphtho[c]pyrimidion

1.3 g (4 mMol) der Zwischenverbindung 5b wurden analog Beispiel 1c umgesetzt. Ausbeute: 1.1 g.

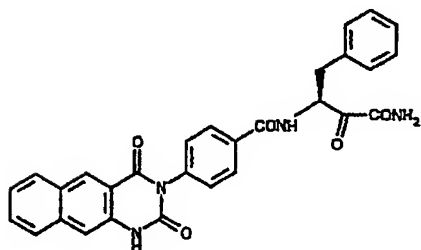
## d) 3-(4-(N-(S)-3-Phenyl-propan-1-al-2-yl)carbamoylphenyl)naphtho[c]pyrimidion

0.9 g (2 mMol) der Zwischenverbindung 5c wurden analog Beispiel 1d oxidiert, wobei 0.65 g (72%) des Produktes anfielen.

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 2.95(1H), 3.2(1H), 4.5(1H), 7.1–8.1(1H), 8.7(1H), 9.0(1H), 9.6(1H) und 11.7(1H) ppm.

## Beispiel 6

## 3-(4-(N-((S)-1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)carbamoylphenyl)-naphtho[c]pyrimidion



## a) 3-(4-(N-(2(S)-1-Carbamoyl-1-hydroxy-3-phenyl-propan-2-yl)carbamoylphenyl)-naphtho[c]pyrimidion

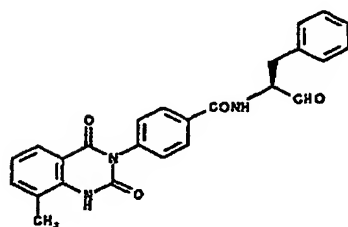
1.2 g (3.6 mMol) der Zwischenverbindung 5b wurden analog Beispiel 1c mit 1.1 g (3.6 mMol) O-(tert.-Butyl)-2(S)-N(1-carboxy-2-hydroxy-3-phenyl-propan-1-ol-2-yl)-carbamat (S.I., Harbeson et al., J.Med.Chem. 1994, 37, 2918–29) umgesetzt. Ausbeute: 1.2 g (66%).

## b) 3-(4-(N-((S)-1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)carbamoylphenyl)-naphtho[c]pyrimidion

1.1 g (2.2 mMol) der Zwischenverbindung 6b wurden analog Beispiel 1d oxidiert. Ausbeute: 0.93 g (90%).  
MS: m/c = 506 (M<sup>+</sup>)

## Beispiel 7

## 8-Methyl-3-(4-(N-(S)-3-phenyl-propan-1-al-2-yl)carbamoylphenyl)benzopyrimidion



## a) 3-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-8-methyl-benzopyrimidion

20 g (0.12 Mol) 2-Amino-5-methylbenzoesäuremethylester wurden analog Beispiel 2a mit 4-Ethoxycarbonylphenyli-socyanat umgesetzt. Ausbeute: 30.1 g (77%).

## b) 3-(4-Carboxyphenyl)-8-methyl-benzopyrimidion

29 g (89.4 mMol) der Zwischenverbindung 7a wurden analog Beispiel 2b hydrolysiert, wobei 21.3 g (81%) des Produktes anfielen.

## c) 8-Methyl-3-(4-(N-(S)-3-phenyl-propan-1-ol-2-yl)carbamoylphenyl)-benzopyrimidion

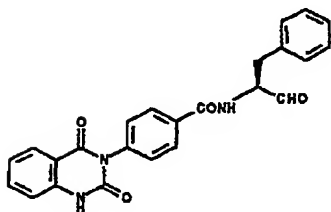
2 g (6.8 mMol) der Zwischenverbindung 7b wurden analog Beispiel 1c umgesetzt. Ausbeute: 1.5 g (52%).

## d) 8-Methyl-3-(4-(N-(S)-3-phenyl-propan-1-yl)-carbamoylphenyl)-benzopyrimidion

1.3 g (3.0 mMol) der Zwischenverbindung 7c wurden analog Beispiel 2d umgesetzt. Ausbeute: 1.2 g (93%).  
 1H-NMR ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  = 2.4(3H), 3.0(1H), 3.4(1H), 4.5(1H), 7.0–8.0(12H), 9.0(1H), 9.6(1H) und 11.9(1H) ppm.

## Beispiel 8

## 3-(4-(N-(S)-3-Phenyl-propan-1-yl)-carbamoylphenyl)benzopyrimidion



## a) 3-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-benzopyrimidion

19 g (0.1 Mol) 2-Aminobenzoessäurepropylester wurden analog Beispiel 2a mit 4-Ethoxycarbonylphenylisocyanat umgesetzt, wobei 12.2 g (32%) des Produktes anfielen.

## b) 3-(4-Carboxyphenyl)-benzopyrimidion

30 g (92.5 mMol) der Zwischenverbindung 8a wurden analog Beispiel 2b hydrolysiert. Ausbeute: 25.1 g (92%).

## c) 3-(4-(N-(S)-3-Phenyl-propan-1-yl)-carbamoylphenyl)-benzopyrimidion

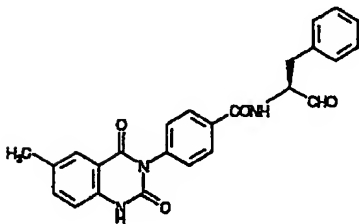
2 g (7.1 mMol) der Zwischenverbindung 8b wurden analog Beispiel 1c umgesetzt. Ausbeute: 2.6 g (88%).

## d) 3-(4-(N-(S)-3-Phenyl-propan-1-yl)-carbamoylphenyl)-benzopyrimidion

2.3 g (55.4 mMol) der Zwischenverbindung 8c wurden analog Beispiel 1d umgesetzt. Ausbeute: 1.7 g (74%).  
 1H-NMR ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  = 3.0(1H), 3.3(1H), 4.5(1H), 7.0–8.0(13H), 9.0(1H), 9.7(1H) und 11.6 (1H) ppm.

## Beispiel 9

## 6-Methyl-3-(4-(N-(S)-3-phenyl-propan-1-yl)-carbamoylphenyl)benzopyrimidion



## a) 3-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-6-methyl-benzopyrimidion

20 g (0.12 Mol) 2-Amino-5-methylbenzoessäuremethylester wurden analog Beispiel 2a mit 4-Ethoxycarbonylphenylisocyanat umgesetzt, wobei 30.1 g (77%) des Produktes anfielen.

## b) 3-(4-Carboxyphenyl)-6-methyl-benzopyrimidion

30 g (92.5 mMol) der Zwischenverbindung 9a wurden analog Beispiel 2b hydrolysiert. Ausbeute: 25.1 g (92%).

## c) 6-Methyl-3-(4-(N-(S)-3-phenyl-propan-1-yl)-carbamoylphenyl)benzopyrimidion

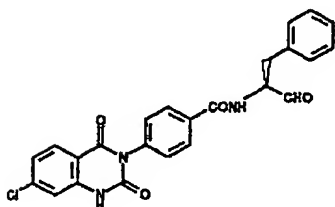
2 g (6.8 mMol) der Zwischenverbindung 9b wurden analog Beispiel 1c umgesetzt. Ausbeute: 1.2 g (42%).

## d) 6-Methyl-3(4-(N-(S)-3-phenyl-propan-1-al-2-yl)carbamoylphenyl)-benzopyrimidion

1.0 g (2.3 mMol) der Zwischenverbindung 9c wurden analog Beispiel 1d umgesetzt. Ausbeute: 0.73 g (73%).  
 1H-NMR ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  = 2.4(3H), 3.0(1H), 3.3(1H), 4.5(1H), 7.0-8.0(12H), 9.0(1H), 9.7(1H) und 11.5 (breit) ppm.

## Beispiel 10

## 7-Chlor-3(4-(N-(S)-3-phenyl-propan-1-al-2-yl)carbamoylphenyl)-benzopyrimidion



## a) 7-Chlor-3(4-ethoxycarbonylphenyl)-benzopyrimidion

16 g (86.2 mMol) 2-Amino-4-chlorbenzoesäuremethylester wurden analog Beispiel 2a mit 4-Ethoxycarbonylphenylisocyanat umgesetzt, wobei 12.1 g (41%) des Produktes anfielen.

## b) 3-(4-Carboxyphenyl)-7-chlor-benzopyrimidion

12 g (34.8 mMol) der Zwischenverbindung 10a wurden analog Beispiel 2b hydrolysiert. Ausbeute: 10.1 g (91%).

## c) 7-Chlor-3(4-(N-(S)-3-phenyl-propan-1-ol-2-yl)carbamoylphenyl)-benzopyrimidion

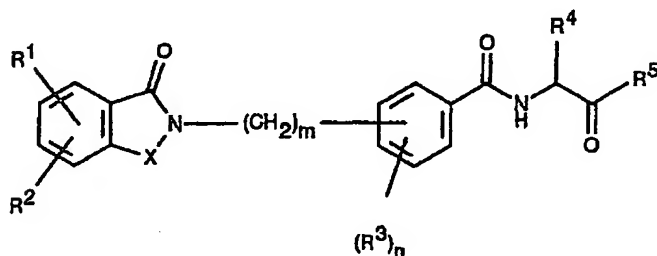
2 g (6.3 mMol) der Zwischenverbindung 10b wurden analog Beispiel 1c umgesetzt. Ausbeute: 1.7 g (60%).

## d) 7-Chlor-3(4-(N-(S)-3-phenyl-propan-1-al-2-yl)carbamoylphenyl)-benzopyrimidion

1.3 g (28.9 mMol) der Zwischenverbindung 10c wurden analog Beispiel 1d umgesetzt. Ausbeute: 1.1 g (86%).  
 1H-NMR ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  = 3.0(1H), 3.3(1H), 4.5(1H), 7.0-8.0 (12H), 9.0(1H), 9.7(1H) und 11.7(1H) ppm.

## Patentansprüche

## 1. Heterocyclisch substituierte Benzamide der Formel I



und deren tautomere und isomere Formen sowie gegebenenfalls physiologisch verträgliche Salze, worin die Variablen folgende Bedeutung haben:

R<sup>1</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, COOH, COO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -NHCO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -NHCO-, Phenyl, -CONHR<sup>8</sup>, NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -NHSO<sub>2</sub>-Phenyl, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder -SO<sub>2</sub>-Phenyl,

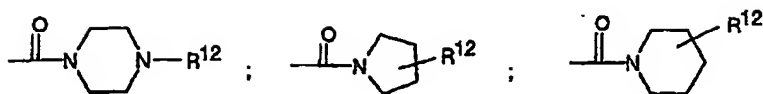
R<sup>2</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, COOH, COO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -NHCO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -NHCO-, Phenyl, -CONHR<sup>8</sup>, NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -NHSO<sub>2</sub>-Phenyl, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder -SO<sub>2</sub>-Phenyl oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen eine Kette -CH=CH-CH=CH-, die noch ein oder zwei Substituenten R<sup>6</sup> tragen kann,

R<sup>3</sup> Wasserstoff, Chlor, Brom, Fluor, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Phenyl, NHCO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, NO<sub>2</sub>, oder NH<sub>2</sub>

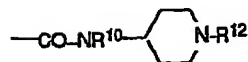
R<sup>4</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, das noch einen Phenyl-, Pyridyl- oder Naphthyl-Ring tragen kann, der seinerseits mit ein oder zwei Resten R<sup>7</sup> substituiert ist, wobei R<sup>7</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, COOH, COO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -CONHR<sup>8</sup>, -NHCO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -NHCO-Phenyl, -NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -NHSO<sub>2</sub>-Phenyl, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder -SO<sub>2</sub>-Phenyl,

R<sup>5</sup> Wasserstoff, -CO-OR<sup>8</sup>, -CO-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>



5

oder



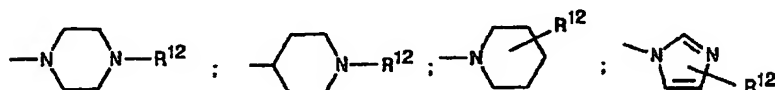
10

R<sup>6</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, OIL, Cl, F, Br, J, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, COOH, COO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, Alkyl,

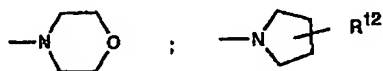
R<sup>8</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,

R<sup>9</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, das noch durch einen Phenylring, der noch einen Rest R<sup>11</sup> tragen kann und mit

15



20



25

substituiert sein kann,

R<sup>10</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,

R<sup>11</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, COOH, COO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,

R<sup>12</sup> Wasserstoff oder eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-Alkylkette, die mit einem Phenylring substituiert sein kann, der selbst noch ein

oder zwei Resten R<sup>11</sup> tragen kann,

X -NH-CO-, -N=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -SO<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-, -CO- und -CH<sub>2</sub>-CO-,

n die Zahl 0, 1 oder 2 und

m die Zahl 0, 1, und 2.

2. Heterocyclisch substituierte Benzamide der Formel I gemäß Anspruch 1, worin

35

R<sup>5</sup> Wasserstoff bedeutet und

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X, m und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

3. Heterocyclisch substituierte Benzamide der Formel I gemäß Anspruch 1, worin

R<sup>5</sup> -CO-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> bedeutet und

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X, m und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

40

4. Heterocyclisch substituierte Benzamide der Formel I gemäß dem Anspruch 1, wobei

R<sup>5</sup> -CO-OR<sup>8</sup> bedeutet und

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X, m und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

5. Verwendung von heterocyclisch substituierten Benzamiden der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Bekämpfung

45

von Krankheiten.

6. Verwendung von heterocyclisch substituierten Benzamiden der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von

Arzneimitteln, die als Inhibitoren von Cysteinproteasen verwendet werden.

7. Verwendung von heterocyclisch substituierten Benzamiden der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von

Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen erhöhte Calpain-Aktivitäten auftreten.

8. Verwendung der heterocyclisch substituierte Benzamide der Formel I gemäß dem Anspruch 1 zur Herstellung

von Arzneimitteln zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen.

9. Verwendung der heterocyclisch substituierte Benzamide der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von

Arzneimitteln und Behandlung von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien, Schädigungen der Nieren

nach renalen Ischämien, Skelettmuskelschädigungen, Muskeldystrophien, Schädigungen, die durch Proliferation

der glatten Muskelzellen entstehen, coronarer Vasospasmus, cerebraler Vasospasmus, Katarakten der Augen und

Restenosis der Blutbahnen nach Angioplastie.

10. Verwendung der heterocyclisch substituierte Benzamide der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von

Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren und deren Metastasen.

11. Verwendung der heterocyclisch substituierte Benzamide Ketobenzamidoaldehyde der Formel I gemäß An-

spruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen erhöhte Interleukin-1-Spie-

gel auftreten.

60

12. Arzneimittelzubereitung, enthaltend ein heterocyclisch substituiertes Benzamid der Formel I gemäß Anspruch

1.

65

- Leerseite -



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**